

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-101672

(43)公開日 平成10年(1998)4月21日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 487/04	1 4 2	C 0 7 D 487/04	1 4 2
A 6 1 K 31/505	ABN	A 6 1 K 31/505	ABN
	ABS		ABS
	AED		AED

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全 22 頁)

(21)出願番号	特願平9-208772	(71)出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22)出願日	平成9年(1997)8月4日	(72)発明者	守時 英喜 徳島県徳島市北矢三町4丁目8-7-8
(31)優先権主張番号	特願平8-207171	(72)発明者	岩本 武史 徳島県小松島市田浦町近里83-1 ケント パレス徳島南606号
(32)優先日	平8(1996)8月6日	(72)発明者	安田 恒雄 徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ43
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 三枝 英二 (外10名)

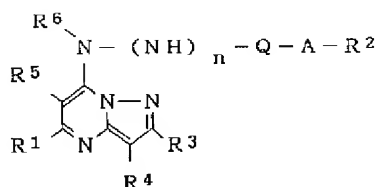
(54)【発明の名称】 アデノシン増強剤

(57)【要約】

【課題】心筋梗塞や脳梗塞の予防及び治療に有効なアデノシン増強剤を提供。

【解決手段】例えば、5-n-ブチル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン等の、一般式

【化1】

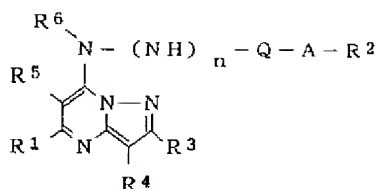


で表わされるピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン誘導体を有効成分とするアデノシン増強剤。

## 【特許請求の範囲】

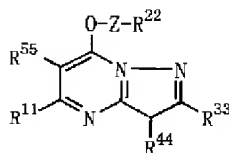
## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



〔式中、 $R^1$  は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はヒドロキシ基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 $R^2$  はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることのあるピリジル基、ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及び低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 $R^3$  は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、 $R^4$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基又はハロゲン原子を、 $R^5$  は水素原子又は低級アルキル基を、 $R^6$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示し、また $R^1$  及び $R^5$  は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基を、Aは単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ示し、nは0又は1を示す。〕で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体及び一般式

## 【化2】



〔式中、 $R^{11}$  は低級アルキル基を、 $R^{22}$  は置換基として低級アルコキシ基の1～3個を有するフェニル基を、 $R^{33}$ 、 $R^{44}$  及び $R^{55}$  はそれぞれ水素原子を、Zは低級アルキレン基を示す。〕で表わされるピラゾロ〔1, 5-

a〕ピリミジン誘導体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として、その有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とするアデノシン増強剤。

【請求項2】 有効成分が、請求項1に記載の一般式(2)の化合物、及び $R^4$ 、 $R^5$  及び $R^6$  が水素原子、Qがカルボニル基、Aが単結合及びnが0である請求項1に記載の一般式(1)の化合物から選ばれる請求項1に記載のアデノシン増強剤。

【請求項3】 有効成分が、 $R^2$  が置換基として低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である請求項1に記載の一般式(1)の化合物、及び $R^{22}$  が置換基として低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である請求項1に記載の一般式(2)の化合物から選ばれる請求項2に記載のアデノシン増強剤。

【請求項4】 有効成分が、 $R^1$  がn-プロピル基又はn-ブチル基である請求項1に記載の一般式(1)の化合物、及び $R^{11}$  がn-ブチルである請求項1に記載の一般式(2)の化合物から選ばれる請求項3に記載のアデノシン増強剤。

【請求項5】 有効成分が、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-プロピル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-ブチル-2-メチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、及び5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルオキシ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンから選ばれる請求項4に記載のアデノシン増強剤。

【請求項6】 有効成分が、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンである請求項5に記載のアデノシン増強剤。

【請求項7】 請求項1に記載の一般式(1)及び一般式(2)で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の少なくとも1種の有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とする心筋梗塞及び／又は脳梗塞の予防及び治療剤。

【請求項8】 請求項1に記載の一般式(1)及び一般式(2)で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の少なくとも1種の有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とする狭心症予防剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なアデノシン増強剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】加齢に伴い増加する疾患として、心筋梗塞や脳梗塞等が知られている。之等の疾患は、血管の閉塞や狭窄によって組織が虚血状態となることに起因する

といわれるが、一般に、組織、特に心臓が虚血状態に陥ると、血流圧の低下に伴われて微小血管が拡張し、一定の血流量を維持しようとする自己調節能が働く。しかし、この自己調節能には、アデノシンがその調節因子として重要な役割をもつことが解明されている〔J.Physiol., 204, 317 (1963)〕。

【0003】即ち、虚血心筋においては、エネルギー源であるATP（アデノシン三リン酸）よりアデノシンが産生し、このアデノシンが細動脈を拡張するというメカニズムによっている。

【0004】また、アデノシンには、上記細動脈拡張作用に加えて、血管新生作用や血小板凝集抑制作用も示すことが知られており、虚血心筋の保護や再灌流障害軽減の役割も果たしている。

【0005】しかし、再生したアデノシンは、赤血球や心筋細胞に取り込まれて、また酵素による分解を受けて、急速に消滅するが、これを抑制して組織間隙のアデノシン濃度を維持する薬剤、所謂アデノシン増強剤が、最近開発された。その代表的なものとしては、例えばジピリダモールやジラゼフがあり、之等は亜硝酸剤、カルシウム拮抗剤等の補助薬として用いられ、狭心発作の予防薬としての使用が検討されたりしている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記公知のアデノシン増強作用を有する化合物とは、構造的に関連がなく、しかも之等化合物にみられる副作用を殆ど有しない新しいアデノシン増強作用を有する物質及びこれを利用したアデノシン増強剤を提供することにある。

【0007】本発明者らの研究グループは、かねてより医薬製剤有効成分化合物の開発を目的として種々の化合物の合成及びその有する薬理作用の研究、解明等を行ってきたが、その過程で、先に、強力な鎮痛作用を有する一連のピラゾロピリミジン誘導体の合成に成功し、之等の化合物に係わる発明を特許出願した（WO95/35298号及びWO97/11946号）。

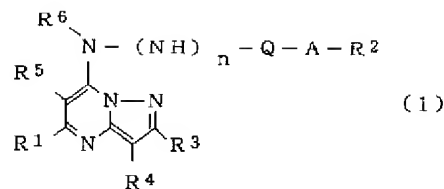
【0008】引き続き研究において、本発明者らは、上記一連の化合物が、その鎮痛作用とは別個に、しかも該作用とは無関係に、アデノシン増強作用を有し、しかも之等は副作用が顕著に軽減されることを新たに見出し、ここに本発明を完成するに至った。

【0009】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明によれば下記一般式（1）及び一般式（2）で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体から選ばれる少なくとも1種を有効成分とするアデノシン増強剤が提供される。

【0010】

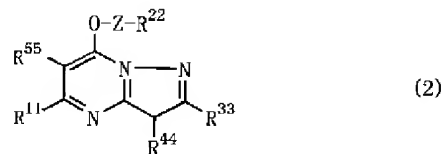
【化3】



【0011】上記一般式（1）中、R<sup>1</sup> は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はヒドロキシ基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、R<sup>2</sup> はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることのあるピリジル基、ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及びジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、R<sup>3</sup> は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、R<sup>4</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基又はハロゲン原子を、R<sup>5</sup> は水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>6</sup> は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示し、またR<sup>1</sup> 及びR<sup>5</sup> は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基を、Aは単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ示し、nは0又は1を示す。

【0012】

【化4】



【0013】上記一般式（2）中、R<sup>11</sup> は低級アルキル基を、R<sup>22</sup> は置換基として低級アルコキシ基の1～3個を有するフェニル基を、R<sup>33</sup>、R<sup>44</sup> 及びR<sup>55</sup> はそれぞれ水素原子を、Zは低級アルキレン基を示す。

【0014】上記一般式（1）及び一般式（2）で表わされる各誘導体は、いずれも優れたアデノシン増強作用

を示し、しかも従来のこの種アデノシン増強作用を有する物質にありがちな、悪心、頭痛、めまい、熱感等の副作用を殆ど示さない点において特徴づけられる。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明アデノシン増強剤の有効成分を表わす一般式(1)中の各基としては、例えば次の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0016】シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

【0017】低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0018】低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等を例示できる。

【0019】ハロゲン原子には、弗素、塩素、臭素及び沃素原子が包含される。

【0020】ハロゲン置換低級アルキル基としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

【0021】ハロゲン置換低級アルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ノナフルオロブトキシ、ウンデカフルオロペンチルオキシ、トリデカフルオロヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0022】低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

【0023】ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基としては、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチル、ジプロポキシホスホリルメチル、ジイソプロポキシホスホリルメチル、ジブトキシホスホリルメチル、ジペンチルオキシホスホリルメチル、ジヘキシルオキシホスホリルメチル、2-(ジメトキシホスホリル)エチル、2-(ジエトキシホスホリル)エチル、3-(ジエトキシホスホリル)プロピル基等を例示できる。

【0024】ナフチル基には、1-ナフチル、2-ナフチル基が包含される。

【0025】低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等を例示できる。

【0026】低級アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン基等を例示できる。

【0027】ハロゲン原子で置換されることのあるピリジル基としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、6-クロロ-2-ピリジル、5-クロロ-2-ピリジル、4-クロロ-2-ピリジル、3-クロロ-2-ピリジル、6-クロロ-3-ピリジル、5-クロロ-3-ピリジル、4-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-4-ピリジル、3-クロロ-4-ピリジル、6-フルオロ-3-ピリジル、6-ブロモ-3-ピリジル、6-ヨード-3-ピリジル基等を例示できる。

【0028】ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基としては、フェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-ブロモフェノキシ、4-ヨードフェノキシ基等を例示できる。

【0029】チエニル基には、2-チエニル及び3-チエニル基が包含され、またフリル基には、2-フリル及び3-フリル基が包含される。

【0030】低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル基等を例示できる。

【0031】フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

【0032】フェニル低級アルコキシ基としては、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0033】低級アルカノイルオキシ基としては、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ基等を例示できる。

【0034】置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はヒドロキシ基を有することのある低級アルキル基としては、上記無置換の低級アルキル基に加えて、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、1-(2-チエニル)エチル、1-(3-チエニル)エチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチル、3-(2-チエニル)プロピル、4-(2-チエニル)ブチル、5-(2-チエニル)ペンチル、6-(2-チエニル)ヘキシル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル

【0036】置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、フェニル低級アル

【0037】即ち、フェニル、２－メチルフエニル、３－メチルフエニル、４－メチルフエニル、４－エチルフエニル、４－プロピルフエニル、４－ブチルフエニル、４－ペンチルフエニル、４－ヘキシルフエニル、２－メトキシフエニル、３－メトキシフエニル、４－メトキシフエニル、４－エトキシフエニル、４－プロポキシフエニル、４－ブトキシフエニル、４－ペンチルオキシフエニル、４－ヘキシルオキシフエニル、２，３－ジメトキシフエニル、２，４－ジメトキシフエニル、２，５－ジメトキシフエニル、２，６－ジメトキシフエニル、３，４－ジメトキシフエニル、３，５－ジメトキシフエニル、２，３，４－トリメトキシフエニル、２，３，５－トリメトキシフエニル、２，３，６－トリメトキシフエニル、２，４，５－トリメトキシフエニル、２，４，６－トリメトキシフエニル、３，４，５－トリメトキシフエニル、３，４，５－トリエトキシフエニル、２－フルオロフエニル、３－フルオロフエニル、４－フルオロフエニル、２－クロロフエニル、３－クロロフエニル、４－クロロフエニル、２－ブロモフエニル、３－ブロモフエニル、４－ブロモフエニル、４－ヨードフエニル、２，３－ジクロロフエニル、２，４－ジクロロフエニル、２－ニトロフエニル、３－ニトロフエニル、４－ニトロフエニル、２－トリフルオロメチルフエニル、３－トリフルオロメチルフエニル、４－トリフルオロメチルフエニル、４－ペンタフルオロエチルフエニル、４－ヘキサフルオロプロピルフエニル、４－ノナフルオロブチルフエニル、４－ウンデカフルオロペンチルフエニル、４－トリデカフルオロヘキシルフエニル、２－メトキシカルボニルフエニル、３－メトキシカルボニルフエニル、４－メトキシカルボニルフエニル、４－エトキシカルボニルフエニル、４－プロポキシカルボニルフエニル、４－ブトキシカルボニルフエニル、４－ペンチルオキシカルボニルフエニル、４－ヘキシルオキシカルボニルフエニル、２－ビフエニル、３－ビフエニル、４－ビフエニル、２－（ジエトキシホスホルイルメチル）フエニル、３－（ジエトキシホスホルイルメチル）フエニル、４－（ジエトキシホスホルイルメチル）フエニル、４－（ジイソプロポキシホスホルイルメチル）フエニル、３，５－ジメトキシ－４－エトキシフエニル、３，５－ジメトキシ－４－プロポキシフエニル、４－ブトキシ－３，５－ジメトキシフエニル、３，５－ジメトキシ－４－ペンチルオキシフエニル、３，５－ジメトキシ－４－ヘキシルオキシフエニル、２，３－ビス（トリフルオロメチル）フエニル、２，４－ビス（トリフルオロメチル）フエニル、２，５－ビス（トリフルオロメチル）フエニル、

ル)フェニル、2, 6-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、3, 5-ジエトキシ-4-ヒドロキシフェニル、3, 5-ジプロポキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジエトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル、4-アセトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-プロピオニルオキシフェニル、2-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル、4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル、4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル、3, 5-ジクロロ-4-エトキシフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、4-ペンタフルオロエトキシフェニル、4-ヘptaフルオロプロポキシフェニル、4-ノナフルオロプロトキシフェニル、4-ウンデカフルオロペンチルオキシフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルオキシフェニル、3, 5-ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル、3, 4, 5-トリス(トリフルオロメトキシ)フェニル基等を例示できる。

【0038】置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基としては、フェニル、4-(フェニルチオ)フェニル、3-(フェニルチオ)フェニル、2-(フェニルチオ)フェニル基等を例示できる。

【0039】置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~3個を有するベンゾイル基としては、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、2-ブromoベンゾイル、2-ヨードベンゾイル、2, 4-ジクロロベンゾイル、3, 4-ジクロロベンゾイル、2, 5-ジクロロベンゾイル、2, 6-ジクロロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル、3, 4, 5-トリス(トリフルオロメチル)ベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、3-メトキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2, 3-ジメトキシベンゾイル、2, 4-ジメトキシベンゾイル、3, 5-ジメトキシベンゾイル、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル、2-エトキシベンゾイル、2-プロポキシベンゾイル、2-ブトキシベンゾイル、2-ペンチルオキシベンゾイル、2-ヘキシルオキシベンゾイル基等を例示できる。

【0040】本発明アデノシン増強剤の有効成分を表わす一般式(2)中の各基としては、例えば次の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0041】低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、エチリデン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等を例示できる。

【0042】置換基として低級アルコキシ基の1~3個を有するフェニル基としては、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、4-エトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル基等を例示できる。

【0043】一般式(1)及び(2)で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体は、アデノシン増強剤として、例えば心筋梗塞や脳梗塞の治療及び予防に有用である。しかも該誘導体は、従来のアデノシン増強剤にありがちな副作用はなく、幻覚や錯乱等をもたしたり、耽溺性や習慣性を起こしたりする虞もない。

【0044】上記アデノシン増強剤有効成分として好ましいピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体としては、一般式(2)の化合物、及び $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ が水素原子、Qがカルボニル基、Aが単結合及びnが0である一般式(1)の化合物を例示することができる。

【0045】之等好ましいピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の内でも特に(a)  $R^2$ が置換基として低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である一般式(1)の化合物、及び $R^{22}$ が置換基として低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である一般式(2)の化合物はより好適であり、その内でも、 $R^1$ がn-プロピル基又はn-ブチル基である一般式(1)の化合物、及び $R^{11}$ がn-ブチルである一般式(2)の化合物は特に好適である。

【0046】最も好ましいピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の具体例としては、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-プロピル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-n-ブチル-2-メチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、及び5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルオキシ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを例示するこ

とができ、その内でも5-n-ブチル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジンは最適である。

【0047】一般式(1)で表わされる本発明有効成分化合物は、各種の方法により製造することができ、その具体例としては、例えば前記WO95/35298号公報に記載の方法を例示することができる。

【0048】代表的には、適当なカルボン酸エステルと3-アミノピラゾール類とを縮合反応させて7-ヒドロキシピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン類を得、次いでこれをハロゲン化して7-ハロゲノピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン類とし、更にこれをアンモニア水又はヒドラジンで処理して7-アミノ体に変換し、これにハロゲン化物を反応させることにより、本発明有効成分化合物を得ることができる。

【0049】一般式(2)で表わされる本発明有効成分化合物もまた、各種の方法により製造することができる。その具体例としては、例えば前記WO97/11946号公報に記載の方法を例示することができる。

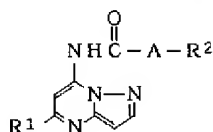
【0050】代表的には、上記一般式(1)の化合物と同様にして、7-ハロゲノピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン類を得、これに適当なアルコール誘導体を反応させることにより、一般式(2)で表わされる本発明有効成分化合物を得ることができる。

【0051】かくして、得られる本発明アデノシン増強剤の有効成分化合物の具体例としては、下記第1表～第6表に実施例1～136として示す各化合物を例示することができる。

【0052】

【表1】

第 1 表



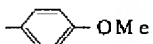
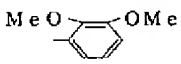
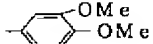
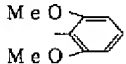
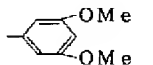
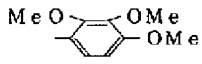
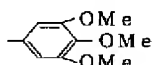
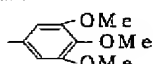

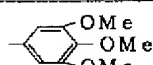
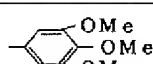
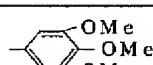
Me:メチル基、Et:エチル基、nPr:n-プロピル基、  
nBu:n-ブチル基、nPe:n-ペンチル基、Ph:フェニル基

実施例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
1	nBu		単結合	127~129 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
2	nBu	Ph	単結合	83~85 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
3	nBu		単結合	102~104 (n-ヘキサン)
4	nBu		単結合	94~95 (n-ヘキサン)
5	nBu		単結合	83~84 (n-ヘキサン)
6	nBu		単結合	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.97(3H,t,J=7.3), 1.37(9H,s), 1.4-1.5(2H,m), 1.7-1.9(2H,m), 2.86(2H,t,J=7.8), 6.57(1H,d,J=2.3), 7.58(1H,d,J=8.7), 7.77(1H,s), 7.97(1H,d,J=8.7), 8.03(1H,d,J=2.3), 10.0(1H,brs)
7	nBu		単結合	82~84 (n-ヘキサン)
8	nBu		単結合	49~51 (n-ヘキサン)

【0053】

【表2】

第 1 表 (続 き)

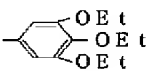
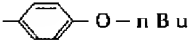


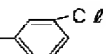
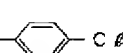
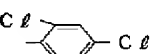
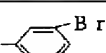
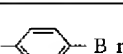
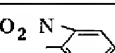
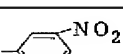
実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
9	nBu		単 結 合	108~109 (n-ヘキサン)
10	nBu		単 結 合	129~132 (n-ヘキサン)
11	nBu		単 結 合	143~144 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
12	nBu		単 結 合	101~103 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
13	nBu		単 結 合	92~94 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
14	nBu		単 結 合	115~117 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
15	Et		単 結 合	141~143 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
16	nPr		単 結 合	119~121 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
17			単 結 合	198~201 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
18	nPe		単 結 合	116~118 (n-ヘキサン)
19	Ph		単 結 合	185~187 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0054】

【表3】



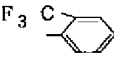
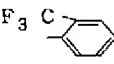
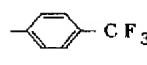
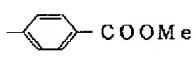
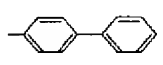
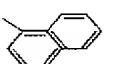
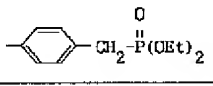

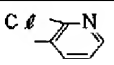
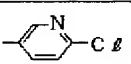
第 1 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (℃) (再結晶溶媒)
20	nBu		単 結 合	100~102 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
21	nBu		単 結 合	87~90 (n-ヘキサン)
22	nBu		単 結 合	99~100 (n-ヘキサン)
23	nBu		単 結 合	107~109 (ジエチルエーテル)
24	nBu		単 結 合	81~82 (n-ヘキサン)
25	nBu		単 結 合	92~94 (ジエチルエーテル)
26	nBu		単 結 合	97~99 (n-ヘキサン)
27	nBu		単 結 合	93~95 (n-ヘキサン)
28	nBu		単 結 合	97~99 (n-ヘキサン)
29	nBu		単 結 合	133~135 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
30	nBu		単 結 合	143~145 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0055】

【表4】

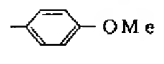
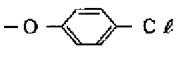
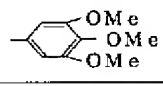
第 1 表 (続 き)

実施例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
31	Et		単結合	125~127 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
32	nBu		単結合	84~87 (n-ヘキサン)
33	nBu		単結合	95~97 (n-ヘキサン)
34	nBu		単結合	122~123 (n-ヘキサン)
35	nBu		単結合	139~141 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
36	nBu		単結合	119~121 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
37	nBu		単結合	57~60 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
38	nBu		単結合	82~84 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
39	nBu		単結合	103~105 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
40	nBu		単結合	92~93 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
41	nBu	Ph	-CH <sub>2</sub> -	80~82 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

【0056】

【表5】

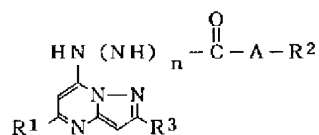
第 1 表 (続 き)

実施例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
42	nBu		-CH <sub>2</sub> -	73~75 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
43	nBu	Ph	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.95(3H,t,J=7.3), 1.3-1.5 (2H,m), 1.7-1.8(2H,m), 2.80 (2H,t,J=7.8), 2.88(2H,t,J=7.5), 3.09(2H,t,J=7.5), 6.53 (1H,d,J=2.2), 7.2-7.3(5H,m), 7.60(1H,s), 7.95(1H,d,J=2.2), 9.23(1H,bs)
44	nBu	PhO-	-CH <sub>2</sub> -	108~109 (n-ヘキサン)
45	nBu		-CH <sub>2</sub> -	140~142 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
46	nBu		-CH=CH-	134~137 (酢酸エチル-n-ヘキサン)








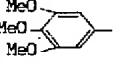
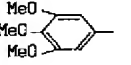
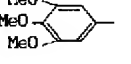
【0057】

【表6】

第 2 表



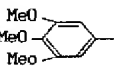

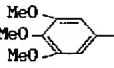

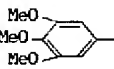

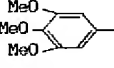

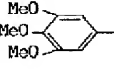

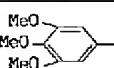

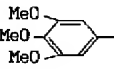

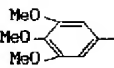

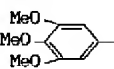

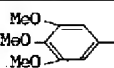

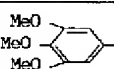
Me:メチル基、Et:エチル基、nPr:n-プロピル基、  
 nBu:n-ブチル基、tBu:t-ブチル基、nPe:n-ペンチル基、  
 Ph:フェニル基、Ac:アセチル基

実施 例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
47	nBu		H	単 結 合	0	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.95(3H,t,J=7.4), 1.2-2.1 (14H,m), 2.4-2.6(1H,m), 2.81 (2H,t,J=7.8), 6.54(1H,d,J= 2.2), 7.62(1H,s), 8.00(1H,d, J=2.2), 9.29(1H,brs)
48	nBu		H	単 結 合	0	141~142 (エタノール-n-ヘキサン)
49			H	単 結 合	0	209~211 (塩化メチレン-酢酸エチル)
50			H	単 結 合	0	206~208 (塩化メチレン-酢酸エチル)
51	nBu		H	単 結 合	0	136~137 (エタノール-n-ヘキサン)
52	Me		H	単 結 合	0	173~175 (エタノール-n-ヘキサン)
53	nBu		Me	単 結 合	0	127~129 (エタノール-n-ヘキサン)
54	CH <sub>2</sub> =CH-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -		H	単 結 合	0	104~106 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0058】

【表7】


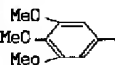
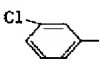
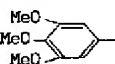
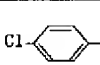
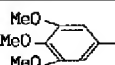

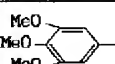

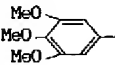

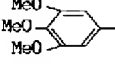

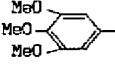
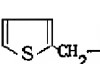
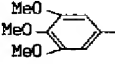
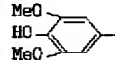
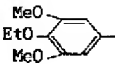
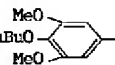
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
55	$\text{Et-O-CH}_2-$		H	単 結 合	0	138~140 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
56			H	単 結 合	0	163~165 (クロロホルム-酢酸エチル)
57			H	単 結 合	0	166~168 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
58			H	単 結 合	0	193~195 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
59			H	単 結 合	0	174~176 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
60			H	単 結 合	0	203~205 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
61			H	単 結 合	0	175~177 (塩化メチレン-酢酸エチル)
62			H	単 結 合	0	192~194 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
63			H	単 結 合	0	181~183 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
64			H	単 結 合	0	224~226 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
65			H	単 結 合	0	214~216 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)

【0059】

【表8】

第 2 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
66			H	単 結 合	0	190~192 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
67			H	単 結 合	0	222~224 (クロロホルム-酢酸エチル)
68			H	単 結 合	0	193~195 (クロロホルム-酢酸エチル)
69			H	単 結 合	0	189~191 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
70			H	単 結 合	0	174~176 (塩化メチレン-酢酸エチル)
71			H	単 結 合	0	191~193 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
72			H	単 結 合	0	198~200 (塩化メチレン-酢酸エチル)
73			H	単 結 合	0	157~159 (酢酸エチル)
74	n B u		H	単 結 合	0	159~161 (エタノール-n-ヘキサン)
75	n B u		H	単 結 合	0	79~81 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
76	n B u		H	単 結 合	0	98~100 (n-ヘキサン)

【0060】

【表9】

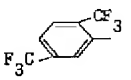
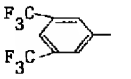




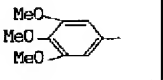
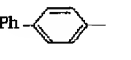
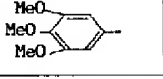
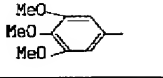

第 2 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Λ	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
77	nBu		H	単 結 合	0	82~85 (エタノール-n-ヘキサン)
78	nBu		H	単 結 合	0	158~160 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
79	nBu		H	単 結 合	0	182~184 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
80	nBu		H	単 結 合	0	132~135 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
81	nBu		H	単 結 合	0	111~113 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
82	Me		H	単 結 合	0	154~155 (エタノール-n-ヘキサン)
83	nPr		H	単 結 合	0	139~141 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
84			H	単 結 合	0	102~104 (n-ヘキサン)
85	nPe		H	単 結 合	0	93~95 (n-ヘキサン)
86	Ph		H	単 結 合	0	143~145 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
87	nBu		H	単 結 合	0	46~48 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0061】

【表10】


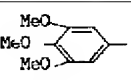
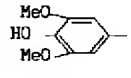
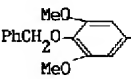
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
88	n Bu		H	単結合	0	108~110 (n-ヘキサン)
89	n Bu		H	単結合	0	92.5~94.5 (n-ヘキサン)
90	n Bu		H	単結合	0	106~108 (n-ヘキサン)
91	n Bu		H	単結合	0	123~125 (エタノール-n-ヘキサン)
92	n Bu		H	単結合	0	123~125 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
93	n Bu		H	単結合	0	139~140 (エタノール-n-ヘキサン)
94	n Bu		H	CH <sub>2</sub>	0	121~123 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
95	n Bu		H	-CH=CH-	0	194~196 (エタノール-n-ヘキサン)
96	n Bu		H	単結合	1	222 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)
97	Ph		H	単結合	1	250 (分解) (メタノール-n-ヘキサン)
98	n Bu		H	単結合	1	247 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)

【0062】

【表11】

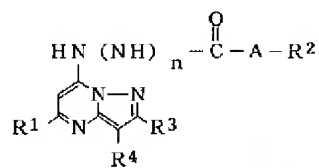
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
99	Ph		H	単結合	1	263 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)
100	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-$		H	単結合	0	128~130 (塩化メチレン-n-ヘキサン)
101	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-$		H	単結合	0	153~155 (エタノール-n-ヘキサン)
102	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-$		H	単結合	0	127~129 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0063】

【表12】

第 3 表



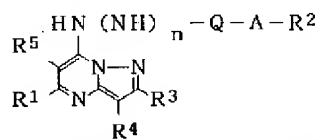
Me : メチル基、n Bu : n-ブチル基、

実施例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	n	融点 (°C) (再結晶溶媒)
103	n Bu		Me	Cl	単結合	0	106~108 (エタノール-n-ヘキサン)
104	n Bu		H	Cl	単結合	0	142~143 (エタノール-n-ヘキサン)
105	n Bu		H	Br	単結合	0	146~148 (エタノール-n-ヘキサン)
106	n Bu		H	Cl	単結合	0	133~135 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

【0064】

【表13】

第 4 表



Me : メチル基、Et : エチル基、n Bu : n-ブチル基、Ph : フェニル基

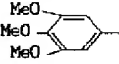
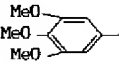
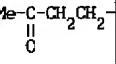
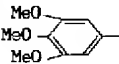
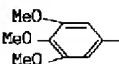
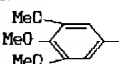
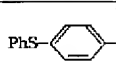
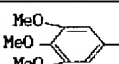

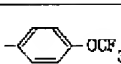
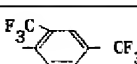


実施例No	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Q	A	n	融点 (°C) (再結晶溶媒)
107	H	H		H	H	O    C	単結合	0	185~187 (塩化メチレン-n-ヘキサン)
108	nBu	H		Me		O    C	単結合	0	138~140 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
109	nBu	H		nBu	H	O    C	単結合	0	95~97 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
110	nBu	H		nBu	Me	O    C	単結合	0	96~98 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
111	nBu	H		Ph	H	O    C	単結合	0	190~192 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
112	nBu	H		Ph	PhCH <sub>2</sub> -	O    C	単結合	0	149~151 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
113	nBu	H		Ph		O    C	単結合	0	111~113 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
114	nBu	H		H	nBu	O    C	単結合	0	81~83 (n-ヘキサン)
115	nBu	H		H	Ph	O    C	単結合	0	139~141 (酢酸エチル-n-ヘキサン)



【0065】

【表14】


第 4 表 (続 き)

実施 例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
116	nBu	Me		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	145~147 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
117	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$			H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	102~104 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
118		H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	115~117 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
119	$\text{Et-S-CH}_2-$	H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	80~82 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
120	$\text{MeS-CH}_2\text{CH}_2-$	H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	113~115 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
121		H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	179~181 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
122	nBu	H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	98~100 (ジエチルエーテル)
123	nBu	H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	73~75 (n-ヘキサン)
124	nBu	H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	129~131 (n-ヘキサン)
125	nBu	H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	91~93 (ジエチルエーテル n-ヘキサン)
126	nBu	H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	91~93 (n-ヘキサン)

【0066】

【表15】

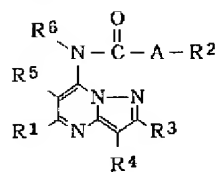
第 4 表 (続 き)

実施 例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
127	nBu	H	Ph	H	H	SO <sub>2</sub>	単結合	0	300℃以上 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
128	nBu	H		H	H	SO <sub>2</sub>	単結合	0	300℃以上 (酢酸エチル- n-ヘキサン)

【0067】

【表16】

第 5 表



Me:メチル基、nBu:n-ブチル基

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
129	nBu	H		H	H	Me	単結合	93~95 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
130	nBu	H		H	H	Ph-CH <sub>2</sub> -	単結合	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) 0.76(3H,t,J=7.2), 0.9-1.1(2H,m),1.3- 1.4(2H,m),2.51(2H, t,J=7.4),3.47(6H, s),3.74(3H,s), 5.33(2H,brs),5.83 (1H,s),6.90(2H,s), 6.68(1H,d,J=2.0), 7.1-7.3(5H,m), 8.24(1H,d,J=2.0)
131	nBu	H		H	H		単結合	127~129 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
132	nBu	H		H	H		単結合	119~121 (ジエチルエーテル- n-ヘキサン)
133	Me	H		H	H		単結合	180~182 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
134	nBu	H		H	H		単結合	111~113 (ジエチルエーテル- n-ヘキサン)

【0068】

【表17】

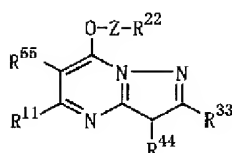
第 5 表 (続き)

実施例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	A	融点(°C) (再結晶溶媒)
135	HOOC-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -	H		H	H	H	単結合	191-193 (エタノール- n-ヘキサン)

【0069】

【表18】

第 6 表



Me : メチル基、n-Bu : n-ブチル基

実施 例No.	R <sup>11</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>33</sup>	R <sup>44</sup>	R <sup>55</sup>	Z	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
136	n-Bu		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	100-103 (酢酸エチル- n-ヘキサン)

【0070】一般式(1)及び一般式(2)で表わされる各化合物は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、之等の塩も本発明アデノシン増強剤の有効成分化合物に包含される。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は常法に従うことができる。

【0071】また、一般式(1)で表わされる化合物中、R<sup>6</sup> が水素原子であるものは、これを常法に従ってアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等、その他銅塩等とすることができ、之等の塩類も本発明アデノシン増強剤の有効成分化合物に包含される。

【0072】尚、一般式(1)で表わされる化合物中、Aがアルケニレン基である化合物及びR<sup>1</sup> が低級アルケニル基である化合物の一部は、シス、トランス異性体構造をとることができ、本発明アデノシン増強剤は之等のいずれをも有効成分とすることができる。

【0073】また、一般式(1)で表わされる化合物中の一部には、炭素原子を不斉中心とした光学異性体が存在し、本発明アデノシン増強剤は、かかる光学活性体及びラセミ体のいずれをも有効成分とすることができる。

【0074】本発明アデノシン増強剤は、一般式(1)で表わされる化合物及び一般式(2)で表わされる化合物から選ばれる少なくとも1種を有効成分として、これを、適当な無毒性製剤担体と共に用いて、一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用される。

【0075】本発明医薬製剤に利用される上記製剤担体としては、製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0076】上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0077】錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じて通常の削皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0078】丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0079】坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担

体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

【0080】カプセル剤は、常法に従い通常本発明の有効成分化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

【0081】液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを本発明薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0082】更に、本発明薬剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0083】ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0084】本発明薬剤中に含有されるべき一般式(1)及び一般式(2)で表わされる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通

有効成分化合物	250g
結晶セルロース(日本薬局方品)	30g
コーンスターチ(日本薬局方品)	17g
タルク(日本薬局方品)	2g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	1g

即ち、各成分を細かく粉末にし、均一混合物となるように充分混和後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を調製した。

【0090】

【調製例2】錠剤の調製

有効成分化合物として、5-n-ブチル-7-(3,

有効成分化合物	600g
乳糖(日本薬局方品)	67g
コーンスターチ(日本薬局方品)	33g
カルボキシメチルセルロースカルシウム(日本薬局方品)	25g
メチルセルロース(日本薬局方品)	12g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	3g

即ち、上記処方に従い、有効成分化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて混合物を顆粒化し、24メッシュの篩を通し、これをステアリン

常医薬製剤中に約1~70重量%程度含有されるものとするのがよい。

【0085】上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

【0086】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.5~20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1~4回に分けて投与することができる。

【0087】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明アデノシン増強剤の調製例を挙げ、次いで薬理試験例を挙げる。

【0088】

【調製例1】カプセル剤の調製

有効成分化合物として、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを用いて、1カプセル当たり250mg含有する硬質ゼラチンカプセル(1000個)を、次の処方により調製した。

【0089】

4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを用いて、1錠当たり300mg含有する錠剤(2000錠)を、次の処方により調製した。	
---	--

【0091】

有効成分化合物	600g
乳糖(日本薬局方品)	67g
コーンスターチ(日本薬局方品)	33g
カルボキシメチルセルロースカルシウム(日本薬局方品)	25g
メチルセルロース(日本薬局方品)	12g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	3g

酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレスして、目的の錠剤を調製した。

【0092】

【薬理試験例1】ハートレイ(Hartley)系雄性モルモ

ット(10週齢、400~450g)を頸椎脱臼により屠殺し、回腸を取り出し、周囲の組織を剥離した。回腸を3~4cmの長さに切り分け、クレブス・ヘンゼライト液(NaCl 118mM、KCl 4.7mM、CaCl<sub>2</sub> 2.5mM、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM、MgSO<sub>4</sub> 1.2mM、NaHCO<sub>3</sub> 25mM、グルコース 11mM)を10ml入れた臓器浴中に1gの圧力下で懸垂し、O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>(95%/5%)混合ガスを連続的に通気した。

【0093】この回腸に25Vの電気刺激を0.1Hzの周期で加えながら、臓器浴中にアデノシンを10<sup>-8</sup>Mから累積的に添加して、電気刺激による攣縮様収縮が100%抑制されるアデノシン濃度を求めた(対照群)。

【0094】尚、攣縮様収縮は、アイソトニックトランスデュサー(isotonic transducer, 日本光電製、TD-111T)にて測定し、レコーダー(NIHON DENSI KAGAKU, U-228)で記録した。

【0095】一方、アデノシンを添加する30分前に、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(3×10<sup>-6</sup>M(本発明群1)或いは3×10<sup>-6</sup>M(本発明群2))を臓器浴中に添加しておき、電気刺激による攣縮様収縮が100%抑制されるアデノシン濃度を、上記と同様にして求めた。

【0096】その結果、収縮が100%抑制されるアデノシン濃度は、本発明群1で10<sup>-6</sup>M、本発明群2で3×10<sup>-7</sup>Mとなり、対照群に比べるとそれぞれ1/3及び1/10に低下した。このことから、本発明有効成分化合物は、優れたアデノシン増強作用を示すことが明らかとなった。

【0097】

【薬理試験例2】ハートレイ(Hartley)系雄性モルモット(10週齢、400~450g)を頸椎脱臼により屠殺し、心臓を取り出し、心房を分離した。心房が自発的に収縮していることを確認した後、これをクレブス・ヘンゼライト液(NaCl 118mM、KCl 4.7mM、CaCl<sub>2</sub> 2.5mM、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM、MgSO<sub>4</sub> 1.2mM、NaHCO<sub>3</sub> 25mM、グルコース 11mM)を10ml入れた臓器浴中に1gの圧力下で懸垂し、O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>(95%/5%)混合ガスを連続的に通気した。

【0098】臓器浴中にアデノシンを3×10<sup>-7</sup>Mから累積的に添加して、心房の自発収縮が抑制され始めるアデノシン濃度を求めた(対照群)。

【0099】尚、心房の自発収縮は、アイソトニックトランスデュサー(isotonic transducer, 日本光電製、TD-111T)にて測定し、生体アンプ(日本光電、TB-611T)で増幅した後、レコーダー(NIHON DENSI KAGAKU, U-228)で記録した。

【0100】一方、アデノシンを添加する10分前に、

5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(3×10<sup>-6</sup>M(本発明群1)或いは10<sup>-5</sup>M(本発明群2))を臓器浴中に添加しておき、心房の自発収縮が抑制され始めるアデノシン濃度を、上記と同様にして求めた。

【0101】その結果、収縮が100%抑制され始めるアデノシン濃度は、本発明群1で3×10<sup>-7</sup>M、本発明群2で10<sup>-7</sup>Mとなり、対照群に比べるとそれぞれ1/10及び1/30に低下した。このことから、本発明有効成分化合物は、優れたアデノシン増強作用を示すことが明らかとなった。

【0102】

【薬理試験例3】ハートレイ(Hartley)系雄性モルモット(10週齢、350~400g)を頸椎脱臼により屠殺し、回腸を取り出し、内容物及び不要組織を除去した後、縦走筋を剥離した。剥離した縦走筋を、電極を固定したカニューレに取り付け、O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>(95%/5%)混合ガスを通気し、37℃に保温したクレブス・ヘンゼライト液(NaCl 118.3mM、KCl 4.7mM、CaCl<sub>2</sub> 2.5mM、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM、MgSO<sub>4</sub> 1.2mM、NaHCO<sub>3</sub> 25.0mM、グルコース 11.1mM)を満たしたマグヌス管内に懸垂した。尚、縦走筋は直接電極に触れないようにした。

【0103】上記縦走筋に、スティミュレーター(ダイヤメディカルシステム社製、DPS-06型)を用いて、周期0.1Hz、持続時間0.5m秒の矩形波の電気刺激を加え、神経刺激収縮が安定した時点で、アデノシンをクレブス・ヘンゼライト液中に0.1μMから累積的に添加して、神経刺激収縮抑制作用のIC<sub>50</sub>を求めた。

【0104】上記IC<sub>50</sub>値は、抑制率50%前後2点のアデノシン濃度と抑制率より計算した。尚、神経刺激収縮は、FDピックアップ(日本光電社製、TB-611T型)及び増幅器(日本光電社製、AP-601G型)を用いて測定した。

【0105】一方、アデノシンを添加する5分前に、供試化合物として、前記各表に示す化合物をジメチルスルホキシド溶液として1μMの濃度で添加しておき、上記と同様にアデノシンの神経刺激収縮抑制作用のIC<sub>50</sub>を求めた。そして、この値に対する供試化合物非添加時のIC<sub>50</sub>の比を計算して、増強度を算出した。

【0106】結果を下記第7表に示す。

【0107】

【表19】

供試化合物(実施例番号)	増強度
1	4.8
16	7.6
19	6.9
53	8.4
55	5.1
75	6.0
100	2.7
111	2.7
135	2.6
136	7.1

【0108】上記表より、本発明有効成分化合物は、優れたアデノシン増強作用を示すことが明らかとなった。

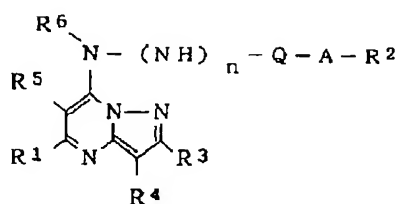
(57) Abstract

**Object**

To put forward an adenosine potentiator effective in prevention and treatment of myocardial infarction and cerebral infarction.

**Method of Solution**

Adenosine potentiator, wherein for example, effective ingredient comprises pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula

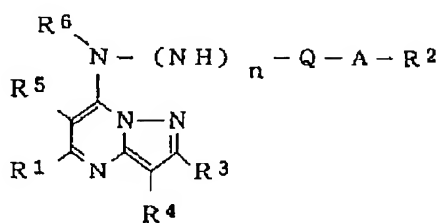


such as 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and the like.

**Patent Claims**

**Claim 1**

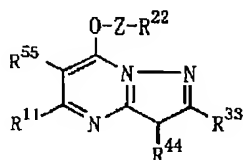
An adenosine potentiator containing an effective dose of an effective component comprising at least one species selected from pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula (1)



[wherein, R<sup>1</sup> denotes a hydrogen atom, lower alkyl group optionally having a thienyl group, lower alkoxy group, lower alkylthio group, oxo group, carboxyl group or hydroxyl group as a substituent, cycloalkyl group, thienyl group, furyl group, lower alkenyl group or a phenyl group optionally having 1-3 substituent groups selected from lower alkyl group, lower alkoxy

group, phenylthio group and halogen atom,  $R^2$  denotes a naphthyl group, cycloalkyl group, furyl group, thienyl group, pyridyl group optionally substituted by halogen atom, phenoxy group optionally substituted by halogen atom, or phenyl group optionally having 1-3 substituent groups selected from lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, nitro group, halogen substituted-lower alkyl group, halogen substituted-lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl group, hydroxyl group, phenyl lower alkoxy group, amino group, cyano group, lower alkanoyloxy group, phenyl group and di lower alkoxy phosphoryl lower alkyl group,  $R^3$  denotes a hydrogen atom, phenyl group or lower alkyl group,  $R^4$  denotes a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy carbonyl group, phenyl lower alkyl group or a phenyl group optionally having a phenylthio group as a substituent,  $R^5$  denotes a hydrogen atom or a lower alkyl group,  $R^6$  denotes a hydrogen atom, lower alkyl group, phenyl lower alkyl group or a benzoyl group having 1-3 substituent groups selected from lower alkoxy group, halogen substituted-lower alkyl group and halogen atom, and wherein moreover,  $R^1$  and  $R^5$  may link together to form a lower alkylene group; Q denotes a carbonyl group or sulfonyl group, A denotes a single bond, lower alkylene group or lower alkenylene group, and n denotes 0 or 1]

and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula (2)



[wherein,  $R^{11}$  denotes a lower alkyl group,  $R^{22}$  denotes a phenyl group which has 1-3 lower alkoxy groups as substituents,  $R^{33}$ ,  $R^{44}$  and  $R^{55}$  each denote a hydrogen atom and Z denotes a lower alkylene group],  
together with a non-toxic carrier.

## Claim 2

An adenosine potentiator in accordance with Claim 1, wherein the effective ingredient is selected from compounds of general formula (2) in accordance with Claim 1 and the compounds of general formula (1) in accordance with Claim 1 wherein  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$  are hydrogen atoms, Q is carbonyl group, A is single bond and n is 0.



**Claim 3**

An adenosine potentiator in accordance with Claim 2, wherein the effective ingredient is selected from compounds of general formula (1) in accordance with Claim 1 wherein R<sup>2</sup> is phenyl group having 3 lower alkoxy groups as substituents, and the compounds of general formula (2) in accordance with Claim 1 wherein R<sup>22</sup> is phenyl group having 3 lower alkoxy groups as substituents.

**Claim 4**

An adenosine potentiator in accordance with Claim 3, wherein the effective ingredient is selected from the compounds of general formula (1) in accordance with Claim 1 wherein R<sup>1</sup> is n-propyl or n-butyl group, and the compounds of general formula (2) in accordance with Claim 1 wherein R<sup>11</sup> is n-butyl.

**Claim 5**

An adenosine potentiator in accordance with Claim 4, wherein the effective ingredient is selected from 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, 5-n-propyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, 5-n-butyl-2-methyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoyloxy) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine.

**Claim 6**

An adenosine potentiator in accordance with Claim 5, wherein the effective ingredient is 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine.

**Claim 7**

Prevention and treatment agent of myocardial infarction and/or cerebral infarction characterised by containing effective dose of at least one of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula (1) and general formula (2) in accordance with Claim 1, together with a non-toxic carrier.

**Claim 8**

The angina pectoris preventative agent characterised by containing effective dose of at least

one of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula (1) and general formula (2) in accordance with Claim 1, together with a non-toxic carrier.

## **Detailed Description of the Invention**

**(0001)**

### Technical Sphere of the Invention

This invention relates to a novel adenosine potentiator.

**(0002)**

### Technology of the Prior Art

Myocardial infarction and cerebral infarction and the like are known as diseases which increase with age. Diseases such as these are said to originate when tissue becomes ischemic due to occlusion and constriction of blood vessels, but generally, when tissue, particularly the heart, falls into ischemia state, the autoregulation ability functions so that microvessels expand accompanied by lowering of blood flow pressure, to maintain a constant bloodflow rate. Moreover, it has been elucidated that adenosine has important role as control factor in this autoregulation ability (J. Physiol, 204, 317 (1963)).

**(0003)**

Namely, in ischemic myocardium, the mechanism is that adenosine is produced from ATP (adenosine triphosphate) which is energy source, and this adenosine expands arterioles.

**(0004)**

Moreover, adenosine is known to have angiogenesis action and platelet aggregation inhibitory action in addition to the aforesaid arteriole dilation action, and fulfill the role of protection of ischemia myocardium and reperfusion disorder relief.

**(0005)**

However, the regenerated adenosine is taken in by erythrocyte and myocardial cell, and moreover is degraded by enzyme, and it is rapidly eliminated. However, recently the agent which inhibits this, and maintained adenosine concentration within tissue, which are called the adenosine potentiators were developed. As representative thereof, there are for example

dipyridamole and dilazep, and ones such as these are used as supporting drugs of nitrous acid agents, calcium antagonists and so on, and use as prophylactic of angina attack is examined.

(0006)

Problems to be Overcome by this Invention

The object of this invention is to put forward the following, namely, new substance with adenosine potentiation action with scarcely any of the side effects which are seen in those compounds and which are structurally unrelated to those compounds, and the adenosine potentiator using this substance.

(0007)

Study group of these inventors have been performed research and analysis of the synthesis of various kinds of compound and their pharmacologic actions, with the object of development of drug preparation effective ingredient compound, and in that process, succeeded precedently in synthesis of series of pyrazolopyrimidine derivative having strong analgesia action, and invention concerned with compound such as these or the like was applied (WO95 /35298 and WO97 /11946).

(0008)

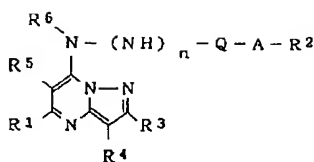
In subsequent investigations, these inventors, have made a new discovery, that the aforesaid series of compounds have adenosine potentiation action, separate from their analgesic action and moreover unrelated to that action, and in addition, markedly reduced side effects. This invention was completed based on this discovery here.

(0009)

Means to Overcome these Problems

In other words, adenosine potentiator is put forward, wherein the effective ingredient comprises at least one member selected from the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives which represented by following general formula (1) and general formula (2) in accordance with this invention.

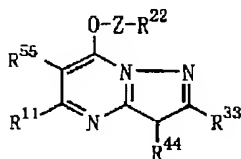
(0010)



(0011)

In the aforesaid general formula (1), R<sup>1</sup> denotes a hydrogen atom, lower alkyl group optionally having a thienyl group, lower alkoxy group, lower alkylthio group, oxo group, carboxyl group or hydroxyl group as a substituent, cycloalkyl group, thienyl group, furyl group, lower alkenyl group or a phenyl group optionally having 1-3 substituent groups selected from lower alkyl group, lower alkoxy group, phenylthio group and halogen atom, R<sup>2</sup> denotes a naphthyl group, cycloalkyl group, furyl group, thienyl group, pyridyl group optionally substituted by halogen atom, phenoxy group optionally substituted by halogen atom, or phenyl group optionally having 1-3 substituent groups selected from lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, nitro group, halogen substituted-lower alkyl group, halogen substituted-lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl group, hydroxyl group, phenyl lower alkoxy group, amino group, cyano group, lower alkanoyloxy group, phenyl group and di lower alkoxy phosphoryl lower alkyl group, R<sup>3</sup> denotes a hydrogen atom, phenyl group or lower alkyl group, R<sup>4</sup> denotes a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy carbonyl group, phenyl lower alkyl group or a phenyl group optionally having a phenylthio group as a substituent, R<sup>5</sup> denotes a hydrogen atom or a lower alkyl group, R<sup>6</sup> denotes a hydrogen atom, lower alkyl group, phenyl lower alkyl group or a benzoyl group having 1-3 substituent groups selected from lower alkoxy group, halogen substituted-lower alkyl group and halogen atom, and wherein moreover, R<sup>1</sup> and R<sup>5</sup> may link together to form a lower alkylene group; Q denotes a carbonyl group or sulfonyl group, A denotes a single bond, lower alkylene group or lower alkenylene group, and n denotes 0 or 1.

(0012)



**(0013)**

In aforesaid general formula (2), R<sup>11</sup> denotes a lower alkyl group, R<sup>22</sup> denotes a phenyl group which has 1-3 lower alkoxy groups as substituents, R<sup>33</sup>, R<sup>44</sup> and R<sup>55</sup> each denote a hydrogen atom and Z denotes a lower alkylene group.

**(0014)**

Each derivative represented by the aforesaid general formula (1) and general formula (2) demonstrates excellent adenosine potentiation action in each case, and moreover, it has the characteristic that it is almost free from side effects such as nausea, headache, vertigo, being feverish or the like which is common in a substance having the kind of adenosine potentiation action of the prior art.

**(0015)**

Conditions for Carrying out this Invention

As each group in general formula (1) denoting effective ingredient of adenosine potentiator of this invention, for example, each of the following groups can be given as examples. Namely, as lower alkyl group, straight chain or branched chain state lower alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, hexyl group and the like can be given as examples.

**(0016)**

As cycloalkyl group, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl group and the like can be given as examples.

**(0017)**

As lower alkoxy group, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy groups and the like can be given as examples.

**(0018)**

As lower alkyl thio group, methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio, pentyl thio, hexyl thio group and the like can be given as examples.

**(0019)**

Fluorine, chlorine, bromine and iodine atom are included in halogen atom.

**(0020)**

As halogen substituted lower alkyl group, trifluoromethyl, pentafluoro ethyl, heptafluoro propyl, nonafluoro butyl, undeca fluoro pentyl, trideca fluoro hexyl group and the like can be given as examples.

**(0021)**

As halogen substituted lower alkoxy group, trifluoromethoxy, pentafluoro ethoxy, heptafluoropropoxy, nonafluoro butoxy, undeca fluoro pentyloxy, trideca fluoro hexyloxy group can be given as examples.

**(0022)**

As lower alkoxycarbonyl group, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, isopropoxy carbonyl, butoxycarbonyl, pentyloxy carbonyl, hexyloxy carbonyl group can be given as examples.

**(0023)**

As dilower alkoxy phosphoryl lower alkyl group, dimethoxyphosphoryl methyl, diethoxy phosphoryl methyl, dipropoxy phosphoryl methyl, diisopropoxy phosphoryl methyl, dibutoxy phosphoryl methyl, dipentyloxy phosphoryl methyl, dihexyl oxy phosphoryl methyl, 2-(dimethoxyphosphoryl) ethyl, 2-(diethoxy phosphoryl) ethyl, 3-(diethoxy phosphoryl) propyl group and the like can be given as examples.

**(0024)**

As naphthyl group, 1-naphthyl, 2-naphthyl group are included.

**(0025)**

As lower alkylene group, methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene group and the like can be given as examples.

**(0026)**

As lower alkenylene group, vinylene, propenylene group and the like can be given as examples.

**(0027)**

As pyridyl group optionally substituted by halogen atom, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 6-chloro-2-pyridyl, 5-chloro-2-pyridyl, 4-chloro-2-pyridyl, 3-chloro-2-pyridyl, 6-chloro-3-pyridyl, 5-chloro-3-pyridyl, 4-chloro-3-pyridyl, 2-chloro-3-pyridyl, 2-chloro-4-pyridyl, 3-chloro-4-pyridyl, 6-fluoro-3-pyridyl, 6-bromo-3-pyridyl, 6-iodo-3-pyridyl group and the like can be given as examples.

**(0028)**

As phenoxy group optionally substituted by halogen atom, phenoxy, 2-chlorophenoxy, 3-chlorophenoxy, 4-chlorophenoxy, 4-fluoro phenoxy, 4-bromo phenoxy, 4-iodo phenoxy group and the like can be given as examples.

**(0029)**

In thienyl group, 2-thienyl and 3-thienyl group are included, and also 2-furyl and 3-furyl group are included in furyl group.

**(0030)**

As lower alkenyl group, vinyl, allyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl group and the like can be given as examples.

**(0031)**

As phenyl lower alkyl group, benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 5-phenyl pentyl, 6-phenylhexyl group and the like can be given as examples.

**(0032)**

As phenyl lower alkoxy group, benzyloxy, 2-phenyl ethoxy, 3-phenyl propoxy, 4-phenyl butoxy, 5-phenyl pentyloxy, 6-phenylhexyl oxy group and the like can be given as examples.

**(0033)**

As lower alkanoyloxy group, acetoxo, propionyloxy, butyryl oxy, valeryl oxy, pivaloyloxy, hexanoyloxy, heptanoyloxy group and the like can be given as examples.

**(0034)**

As lower alkyl group optionally having thienyl group, lower alkoxy group, lower alkyl thio group, oxo group, carboxyl group or hydroxyl group as substituent, in addition to the aforesaid unsubstituted lower alkyl group, 2-thienylmethyl, 3-thienylmethyl, 1-(2-thienyl) ethyl, 1-(3-thienyl) ethyl, 2-(2-thienyl) ethyl, 2-(3-thienyl) ethyl, 3-(2-thienyl) propyl, 4-(2-thienyl) butyl, 5-(2-thienyl) pentyl, 6-(2-thienyl) hexyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, butoxymethyl, pentyloxy methyl, hexyloxy methyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxy propyl, 4-methoxybutyl, 5-methoxy pentyl, 6-methoxy hexyl, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxy pentyl, 5-hydroxyhexyl, methylthiomethyl, ethylthio methyl, propylthio methyl, butylthio methyl, pentyl thiomethyl, hexyl thiomethyl, 2-methylthio ethyl, 3-methylthio propyl, 4-methylthio butyl, 5-methylthio pentyl, 6-methylthio hexyl, formyl, formylmethyl, acetyl, 2-formyl ethyl, 2-oxopropyl, propionyl, 3-formyl propyl, 3-oxobutyl, 2-oxobutyl, butyryl, 4-formyl butyl, 4-oxo pentyl, 3-oxo pentyl, 2-oxo pentyl, valeryl, 5-formyl pentyl, 5-oxohexyl, 4-oxohexyl, 3-oxohexyl, 2-oxohexyl, hexanoyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, 3-carboxypropyl, 4-carboxybutyl, 5-carboxy pentyl, 6-carboxy hexyl group and the like can be given as examples.

**(0035)**

As phenyl group optionally containing 1-3 groups selected from the lower alkyl group, lower alkoxy group, phenylthio group and halogen atom as substituent, phenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 4-ethylphenyl, 4-propyl phenyl, 4-butylphenyl, 4-*t*-butylphenyl, 4-pentylphenyl, 4-hexyl phenyl, 2,3-dimethyl phenyl, 2,4-dimethyl phenyl, 2,5-dimethyl phenyl, 2,6-dimethyl phenyl, 3,4-dimethyl phenyl, 3,5-dimethyl phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-propoxy phenyl, 4-butoxy phenyl, 4-pentyloxyphenyl, 4-hexyloxyphenyl, 2,3-dimethoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, 2,6-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-



dimethoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromo phenyl, 4-iodophenyl, 4-fluorophenyl, 4-(phenylthio) phenyl, 3-(phenylthio) phenyl, 2-(phenylthio) phenyl group and the like can be given as examples.

**(0036)**

As phenyl group optionally containing 1-3 groups selected from the lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, nitro group, halogen substituted lower alkyl group, halogen substituted lower alkoxy group, lower alkoxycarbonyl group, hydroxyl group, phenyl lower alkoxy group, amino group, cyano group, lower alkanoyloxy group, phenyl group and dilower alkoxy phosphoryl lower alkyl group as substituent, each of the following group can be given as examples.

**(0037)**

Namely phenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 4-ethylphenyl, 4-propyl phenyl, 4-butylphenyl, 4-t-butylphenyl, 4-pentylphenyl, 4-hexyl phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-propoxy phenyl, 4-butoxy phenyl, 4-pentyloxyphenyl, 4-hexyloxyphenyl, 2,3-dimethoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, 2,6-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 2,3,4-trimethoxyphenyl, 2,3,5-trimethoxyphenyl, 2,3,6-trimethoxyphenyl, 2,4,5-trimethoxyphenyl, 2,4,6-trimethoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 3,4,5-tri ethoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-bromo phenyl, 3-bromo phenyl, 4-bromo phenyl, 4-iodophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-nitrophenyl, 3-nitrophenyl, 4-nitrophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-pentafluoro ethylphenyl, 4-heptafluoro propyl phenyl, 4-nonafluoro butylphenyl, 4-undeca fluoro pentylphenyl, 4-trideca fluoro hexyl phenyl, 2-carbomethoxyphenyl, 3-carbomethoxyphenyl, 4-carbomethoxyphenyl, 4-ethoxycarbonyl phenyl, 4-propoxy carbonyl phenyl, 4-butoxycarbonyl phenyl, 4-pentyloxy carbonyl phenyl, 4-hexyloxy carbonyl phenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, 2-(diethoxy phosphoryl methyl) phenyl, 3-(diethoxy phosphoryl methyl) phenyl, 4-(diethoxy phosphoryl methyl) phenyl, 4-(dimethoxyphosphoryl methyl) phenyl, 4-(diisopropoxy phosphoryl methyl) phenyl, 3,5-dimethoxy-4-ethoxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-propoxy phenyl, 4-butoxy-3,5-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-pentyloxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-

hexyloxyphenyl, 2,3-bis (trifluoromethyl) phenyl, 2,4-bis (trifluoromethyl) phenyl, 2,5-bis (trifluoromethyl) phenyl, 2,6-bis (trifluoromethyl) phenyl, 3,4-bis (trifluoromethyl) phenyl, 3,5-bis (trifluoromethyl) phenyl, 3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl, 3,5-diethoxy-4-hydroxyphenyl, 3,5-dipropoxy-4-hydroxyphenyl, 4-benzyloxy-3,5-dimethoxyphenyl, 4-benzyloxy-3,5-diethoxy phenyl, 3,5-dimethoxy-4-(2-phenyl ethoxy) phenyl, 4-acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-propionyloxy phenyl, 2-chloro-3,5-dimethoxyphenyl, 4-chloro-3,5-dimethoxyphenyl, 4-bromo-3,5-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-iodophenyl, 3,5-dichloro-4-methoxyphenyl, 3,5-dichloro-4-ethoxyphenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl, 4-aminophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl, 2-trifluoromethoxyphenyl, 4-pentafluoro ethoxyphenyl, 4-heptafluoropropoxy phenyl, 4-nonafluoro butoxy phenyl, 4-undeca fluoro pentyloxyphenyl, 4-trideca fluoro hexyloxyphenyl, 3,5-bis (trifluoromethoxy) phenyl, 3,4,5-tris (trifluoromethoxy) phenyl group and the like can be given as examples.

**(0038))**

As phenyl group optionally having phenylthio group as substituent, phenyl, 4-(phenylthio) phenyl, 3-(phenylthio) phenyl, 2-(phenylthio) phenyl group and the like can be given as examples.

**(0039)**

As benzoyl group containing 1-3 groups selected from the lower alkoxy group, halogen substituted lower alkyl group and halogen atom as substituent, 2-chlorobenzoyl, 3-chlorobenzoyl, 4-chlorobenzoyl, 2-fluorobenzoyl, 2-bromobenzoyl, 2-iodobenzoyl, 2,4-dichlorobenzoyl, 3,4-dichlorobenzoyl, 2,5-dichlorobenzoyl, 2,6-dichlorobenzoyl, 2-trifluoromethyl benzoyl, 3-trifluoromethyl benzoyl, 4-trifluoromethyl benzoyl, 3, 5-bis (trifluoromethyl) benzoyl, 3, 4, 5-tris (trifluoromethyl) benzoyl, 2-methoxybenzoyl, 3-methoxybenzoyl, 4-methoxybenzoyl, 2,3-dimethoxybenzoyl, 2,4-dimethoxybenzoyl, 3,5-dimethoxybenzoyl, 3, 4, 5-trimethoxy benzoyl, 2-ethoxy benzoyl, 2-propoxy benzoyl, 2-butoxy benzoyl, 2-pentyloxy benzoyl, 2-hexyloxy benzoyl group and the like can be given as examples.

**(0040)**

As each group in general formula (2) denoting effective ingredient of adenosine potentiator of this invention, for example each of the following groups can be given as examples. Namely, as lower alkyl group, straight chain or branched chain state lower alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, hexyl group and the like can be given as examples.

**(0041)**

As lower alkylene group, methylene, ethylene, ethylidene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene and the like and the like can be given as examples.

**(0042)**

As phenyl group containing 1-3 lower alkoxy groups as substituent, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-propoxy phenyl, 4-butoxy phenyl, 4-pentyloxyphenyl, 4-hexyloxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 2, 4, 5-trimethoxyphenyl, 3, 4, 5-trimethoxyphenyl, 2, 4, 6-trimethoxyphenyl, 4-ethoxy-3,5-dimethoxyphenyl group and the like can be given as examples.

**(0043)**

Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives which represented by general formula (1) and (2) are useful as adenosine potentiators in the prevention and treatment of for example myocardial infarction and cerebral infarction. Moreover, there is not side effect common in prior art adenosine potentiator, and there is not the fear that the said derivative brings hallucination or confusion, or produces addiction and habituation.

**(0044)**

Compounds of general formula (2), and compounds of general formula (1) wherein  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$  are hydrogen atoms, Q is carbonyl group, A is single bond, and n is 0 can be given as examples of the preferred pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives as the aforesaid adenosine potentiator effective ingredient.

**(0045)**

Among these pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, particularly (a) compounds of general formula (1) wherein  $R^2$  is phenyl having 3 lower alkoxy groups as substituent and compound of general formula (2) wherein  $R^{22}$  is phenyl having 3 lower alkoxy groups as substituent are more preferred, and among these, the compounds of general formula (1) wherein  $R^1$  is n-propyl or n-butyl group and compounds of general formula (2) wherein  $R^{11}$  is n-butyl are particularly preferred.

**(0046)**

As embodiment of most preferred pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, 5-n-propyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, 5-n-butyl-2-methyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoyloxy) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine can be given as examples, and among these, 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine is ideal.

**(0047)**

Effective ingredient compound represented by general formula (1) of this invention can be produced using various processes, and, as embodiment thereof, for example, process in accordance with the aforesaid WO95 /35298 bulletin can be given as example.

**(0048)**

Typically, 7-hydroxy pyrazolo[1,5-a]pyrimidine species are obtained by condensation reaction of 3-aminopyrazole species and suitable carboxylate ester, then this is halogenated to make 7-halopyrazolo[1,5-a]pyrimidine species, and this is further treated with ammonia water or hydrazine, to converted into 7-amino compound, and by reacting this with a halogen compound, it is possible to obtain effective ingredient compound of this invention.

**(0049)**

Moreover effective ingredient compound represented by general formula (2) of this invention can be produced using various process, too. As embodiment thereof, for example, process in accordance with the aforesaid WO97 /11946 bulletin can be given as example.

(0050)

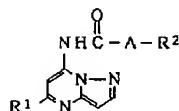
Typically, in the same way as in compound of the said general formula (1), 7-halo pyrazolo [1,5-a]pyrimidine species are obtained, and by reacting this with a suitable alcohol compound, it is possible to obtain effective ingredient compound of this invention.

(0051)

As embodiment of the obtained effective ingredient compound of the adenosine potentiator of this invention, each compound of Example 1-136 shown in following Table 1-Table 6 is given as example.

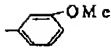
(0052)

Table 1



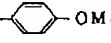
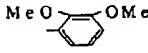
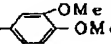
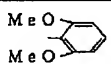
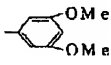

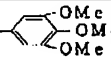
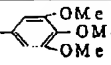

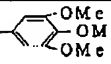
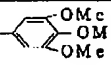
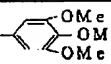
Me: methyl group, Et: ethyl group, nPr: n-propyl group,  
nBu: n-butyl group, nPe: n-pentyl group, Ph: Phenyl group

Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
1	nBu		Single bond	127-129 (diethylether – n-hexane)
2	nBu	Ph	Single bond	83-85 (ethyl acetate – n-hexane)
3	nBu		Single bond	102-104 (n-hexane)
4	nBu		Single bond	94-95 (n-hexane)
5	nBu		Single bond	83-84 (n-hexane)
6	nBu		Single bond	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.97(3H, t, J=7.3), 1.37(9H, s), 1.4-1.5(2H, m), 1.7-1.9(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.8), 6.57(1H, d, J=2.3), 7.58(1H, d, J=8.7), 7.77 (1H, s), 7.97(1H, d, J=8.7), 8.03 (1H, d, J=2.3), 10.0(1H, brs)
7	nBu		Single bond	82-84 (n-hexane)

8	nBu		Single bond	49-51 (n-hexane)
---	-----	---	-------------	---------------------

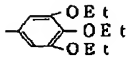
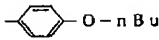


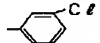
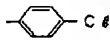
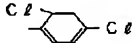

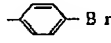
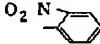

(0053)

Table 1 (continued)

Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
9	nBu		Single bond	108-109 (n-hexane)
10	nBu		Single bond	129-132 (n-hexane)
11	nBu		Single bond	143-144 (diethylether – n-hexane)
12	nBu		Single bond	101-103 (diethylether – n-hexane)
13	nBu		Single bond	92-94 (diethylether – n-hexane)
14	nBu		Single bond	115-117 (ethyl acetate – n-hexane)
15	Et		Single bond	141-143 (ethyl acetate – n-hexane)
16	nPr		Single bond	119-121 (diethylether – n-hexane)
17			Single bond	198-201 (ethyl acetate – n-hexane)
18	nPe		Single bond	116-118 (n-hexane)
19	Ph		Single bond	185-187 (ethyl acetate – n-hexane)

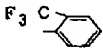
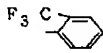
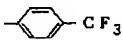
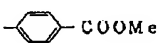
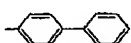

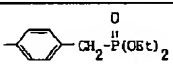


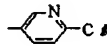
(0054)

Table 1 (continued)

Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
20	nBu		Single bond	100-102 (diethylether – n-hexane)
21	nBu		Single bond	87-90 (n-hexane)
22	nBu		Single bond	99-100 (n-hexane)
23	nBu		Single bond	107-109 (diethylether)
24	nBu		Single bond	81-82 (n-hexane)
25	nBu		Single bond	92-94 (diethylether)
26	nBu		Single bond	97-99 (n-hexane)
27	nBu		Single bond	93-95 (n-hexane)
28	nBu		Single bond	97-99 (n-hexane)
29	nBu		Single bond	133-135 (ethyl acetate – n-hexane)
30	nBu		Single bond	143-145 (ethyl acetate – n-hexane)

(0055)

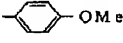
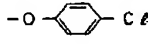
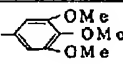
Table 1 (continued)

Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
31	Et		Single bond	125-127 (diethylether – n-hexane)
32	nBu		Single bond	84-87 (n-hexane)
33	nBu		Single bond	95-97 (n-hexane)
34	nBu		Single bond	122-123 (n-hexane)
35	nBu		Single bond	139-141 (ethyl acetate – n-hexane)
36	nBu		Single bond	119-121 (ethyl acetate – n-hexane)
37	nBu		Single bond	57-60 (ethyl acetate – n-hexane)
38	nBu		Single bond	82-84 (diethylether – n-hexane)
39	nBu		Single bond	103-105 (ethyl acetate – n-hexane)
40	nBu		Single bond	92-93 (diethylether – n-hexane)
41	nBu	Ph	-CH <sub>2</sub> -	80-82 (diethylether – n-hexane)



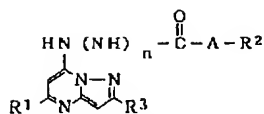
(0056)

Table 1 (continued)

Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
42	nBu		-CH <sub>2</sub> -	73-75 (diethylether – n-hexane)
43	nBu	Ph	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.95(3H,t,J=7.3), 1.3-1.5 (2H,m), 1.7-1.8(2H,m), 2.80 (2H,t,J=7.8), 2.88(2H,t,J=7.5), 3.09(2H,t,J=7.5), 6.53 (1H,d,J=2.2), 7.2-7.3(5H,m), 7.60(1H,s), 7.95(1H,d,J=2.2), 9.23(1H,bcs)
44	nBu	PhO-	-CH <sub>2</sub> -	108-109 (n-hexane)
45	nBu		-CH <sub>2</sub> -	140-142 (ethyl acetate – n-hexane)
46	nBu		-CH=CH-	134-137 (ethyl acetate – n-hexane)

(0057)

Table 2






















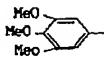
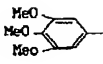
Me: methyl group, Et: ethyl group, nPr: n-propyl group,  
nBu: n-butyl group, tBu: t-butyl group, nPe: n-pentyl group,  
Ph: Phenyl group, Ac: Acetyl group.

Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
47	nBu		H	Single bond	0	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.95(3H, t, J=7.4), 1.2-2.1 (14H, m), 2.4-2.6(1H, m), 2.61 (2H, t, J=7.8), 5.54(1H, d, J=2.2), 7.62(1H, s), 8.00(1H, d, J=2.2), 9.29(1H, brs)
48	nBu		H	Single bond	0	141-142 (ethanol – n-hexane)
49			H	Single bond	0	209-211 (methylene chloride – ethyl acetate)
50			H	Single bond	0	206-208 (methylene chloride – ethyl acetate)
51	nBu		H	Single bond	0	136-137 (ethanol – n-hexane)
52	Me		H	Single bond	0	173-175 (ethanol – n-hexane)
53	nBu		Me	Single bond	0	127-129 (ethanol – n-hexane)
54	CH <sub>2</sub> =CH-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -		H	Single bond	0	104-106 (ethyl acetate – n-hexane)

(0058)


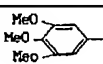

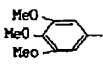

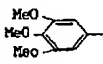

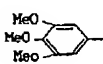

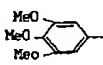

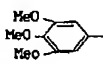

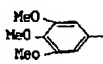

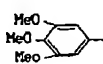
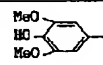
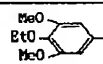
Table 2 (continued)

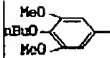
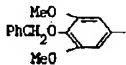
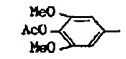
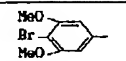
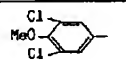
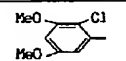






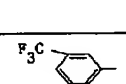
Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
55	Et-O-CH <sub>2</sub> -		H	Single bond	0	138-140 (ethyl acetate – n-hexane)
56			H	Single bond	0	163-165 (chloroform – ethyl acetate)
57			H	Single bond	0	166-168 (ethyl acetate – n-hexane)
58			H	Single bond	0	193-195 (methylene chloride - diethylether)
59			H	Single bond	0	174-176 (methylene chloride - diethylether)
60			H	Single bond	0	203-205 (methylene chloride - diethylether)
61			H	Single bond	0	175-177 (methylene chloride - ethyl acetate)
62			H	Single bond	0	192-194 (methylene chloride - diethylether)
63			H	Single bond	0	181-193 (methylene chloride - diethylether)
64			H	Single bond	0	224-226 (methylene chloride - diethylether)

65			H	Single bond	0	214-216 (methylene chloride - diethylether)
----	---	---	---	----------------	---	---

(0059)

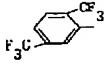
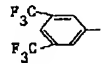

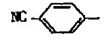


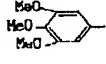
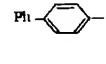
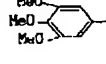
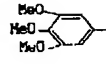

Table 2 (continued)

Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
66			H	Single bond	0	190-192 (methylene chloride - diethylether)
67			H	Single bond	0	222-224 (chloroform – ethyl acetate)
68			H	Single bond	0	193-195 (chloroform – ethyl acetate)
69			H	Single bond	0	189-191 (methylene chloride - diethylether)
70			H	Single bond	0	174-176 (methylene chloride - diethylether)
71			H	Single bond	0	191-193 (methylene chloride - diethylether)
72			H	Single bond	0	198-200 (methylene chloride - ethyl acetate)
73			H	Single bond	0	157-159 (ethyl acetate)
74	nBu		H	Single bond	0	159-161 (ethanol – n-hexane)
75	nBu		H	Single bond	0	79-81 (diethylether – n-hexane)

76	nBu		H	Single bond	0	98-100 (n-hexane)
(0060)						
Table 2 (continued)						
Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
77	nBu		H	Single bond	0	82-85 (ethanol – n-hexane)
78	nBu		H	Single bond	0	158-160 (ethyl acetate – n-hexane)
79	nBu		H	Single bond	0	182-184 (ethyl acetate – n-hexane)
80	nBu		H	Single bond	0	132-135 (ethyl acetate – n-hexane)
81	nBu		H	Single bond	0	111-113 (diethylether – n-hexane)
82	Me		H	Single bond	0	154-155 (ethanol – n-hexane)
83	nPr		H	Single bond	0	139-141 (diethylether – n-hexane)
84			H	Single bond	0	102-104 (n-hexane)
85	nPe		H	Single bond	0	93-95 (n-hexane)
86	Ph		H	Single bond	0	143-145 (diethylether – n-hexane)
87	nBu		H	Single bond	0	46-48 (ethyl acetate – n-hexane)




(0061)

Table 2 (continued)

Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
88	nBu		H	Single bond	0	108-110 (n-hexane)
89	nBu		H	Single bond	0	92.5-94.5 (n-hexane)
90	nBu		H	Single bond	0	106-108 (n-hexane)
91	nBu		H	Single bond	0	123-125 (ethanol – n-hexane)
92	nBu		H	Single bond	0	123-125 (diethylether – n-hexane)
93	nBu		H	Single bond	0	139-140 (ethanol – n-hexane)
94	nBu		H	CH <sub>2</sub>	0	121-123 (ethyl acetate – n-hexane)
95	nBu		H	-CH=CH-	0	194-196 (ethanol – n-hexane)
96	nBu		H	Single bond	1	222 (decomposition) (ethanol – n-hexane)
97	Ph		H	Single bond	1	250 (decomposition) (methanol – n-hexane)
98	nBu		H	Single bond	1	247 (decomposition) (ethanol – n-hexane)

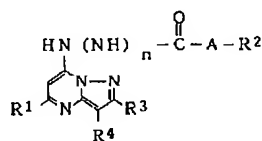
(0062)

Table 2 (continued)

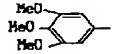
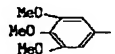
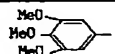
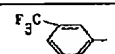
Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
99	Ph		H	Single bond	1	263 (decomposition) (ethanol – n-hexane)
100	$\text{CH}_3\text{--CH--C}_2\text{H}_4\text{--}$   OH		H	Single bond	0	128-130 (methylene chloride – n-hexane)
101	$\text{CH}_3\text{--CH--C}_2\text{H}_4\text{--}$   OH		H	Single bond	0	153-155 (ethanol – n-hexane)
102	$\text{CH}_3\text{--CH--C}_2\text{H}_4\text{--}$   OH		H	Single bond	0	127-129 (ethyl acetate - n-hexane)

(0063)

Table 3

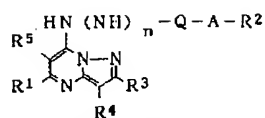


Me: methyl group, nBu: n-butyl group.

Example No.	R1	R2	R3	R4	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
103	nBu		Me	Cl	Single bond	0	106-108 (ethanol – n-hexane)
104	nBu		H	Cl	Single bond	0	142-143 (ethanol – n-hexane)
105	nBu		H	Br	Single bond	0	146-148 (ethanol – n-hexane)
106	nBu		H	Cl	Single bond	0	133-135 (diethylether – n-hexane)

(0064)

Table 4



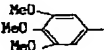
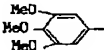
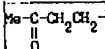
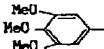
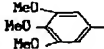
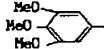

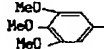

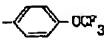
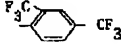

Me: methyl group, Et: ethyl group, nBu: n-butyl group, Ph: phenyl group.


Example No.	R1	R5	R2	R3	R4	Q	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
107	H	H		H	H	C=O	Single bond	0	185-187 (methylene chloride - n-hexane)
108	nBu	H		Me		C=O	Single bond	0	138-140 (ethyl acetate - n-hexane)
109	nBu	H		nBu	H	C=O	Single bond	0	95-97 (ethyl acetate - n-hexane)
110	nBu	H		nBu	Me	C=O	Single bond	0	96-98 (ethyl acetate - n-hexane)
111	nBu	H		Ph	H	C=O	Single bond	0	190-192 (methylene chloride - diethylether)
112	nBu	H		Ph	PhCH <sub>2</sub> -	C=O	Single bond	0	149-151 (ethyl acetate - n-hexane)
113	nBu	H		Ph		C=O	Single bond	0	111-113 (ethyl acetate - n-hexane)
114	nBu	H		H	nBu	C=O	Single bond	0	81-83 (n-hexane)
115	nBu	H		H	Ph	C=O	Single bond	0	139-141 (ethyl acetate - n-hexane)



(0065)


Table 4 (continued)

Example C) No.	R1	R5	R2	R3	R4	Q	A	n	Melting point (° C) (Re-crystallisation solvent)
116	nBu	Me		H	H	C=O	Single bond	0	145-147. (methylene chloride - n-hexane)
117	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -			H	H	C=O	Single bond	0	102-104 (methylene chloride - n-hexane)
118		H		H	H	C=O	Single bond	0	115-117 (methylene chloride - n-hexane)
119	Et-S-CH <sub>2</sub> -	H		H	H	C=O	Single bond	0	80-82 (ethyl acetate - n-hexane)
120	MeS-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H		H	H	C=O	Single bond	0	113-115 (methylene chloride - diethylether)
121		H		H	H	C=O	Single bond	0	179-181 (methylene chloride - diethylether)
122	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	98-100 (diethylether)
123	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	73-75 (n-hexane)
124	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	129-131 (n-hexane)
125	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	91-93 (diethylether - n-hexane)

126	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	91-93 (n-hexane)
-----	-----	---	---	---	---	-----	----------------	---	---------------------

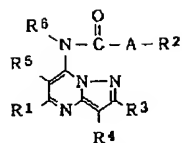
(0066)

Table 4 (continued)

Example C) No.	R1	R5	R2	R3	R4	Q	A	n	Melting point (° C) (Re-crystallisation solvent)
127	nBu	H	Ph	H	H	SO <sub>2</sub>	Single bond	0	over 300°C (ethyl acetate – n-hexane)
128	nBu	H		H	H	SO <sub>2</sub>	Single bond	0	over 300°C (ethyl acetate – n-hexane)

(0067)

Table 5

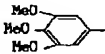


Me: methyl group, nBu: n-butyl group.

Example No.	R1	R5	R2	R3	R4	R6	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
129	nBu	H		H	H	Me	Single bond	93-95 (ethyl acetate - n-hexane)
130	nBu	H		H	H	Ph-CH <sub>2</sub> -	Single bond	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.76 (3H, t, J=7.2), 0.9-1.1 (2H, m), 1.3- 1.4 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=7.4), 3.47 (6H, s), 3.74 (3H, s), 5.33 (2H, brs), 5.83 (1H, s), 6.60 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=2.0), 7.1-7.3 (5H, m), 8.24 (1H, d, J=2.0)
131	nBu	H		H	H		Single bond	127-129 (ethyl acetate - n-hexane)
132	nBu	H		H	H		Single bond	119-121 (diethylether - n-hexane)
133	Me	H		H	H		Single bond	180-182 (methylene chloride - n-hexane)
134	nBu	H		H	H		Single bond	111-113 (diethylether - n-hexane)

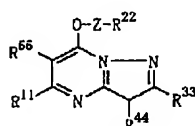
(0068)

Table 5 (continued)

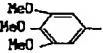
Example No.	R1	R5	R2	R3	R4	R6	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
135	HOOC-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -	H		H	H	H	Single bond	191-193 (ethanol - n-hexane)

(0069)

Table 6



Me: methyl group, n-Bu: n-butyl group.

Example No.	R11	R22	R33	R44	R55	Z	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
136	n-Bu		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	100-103 (ethyl acetate - n-hexane)

(0070)

Each compound represented by general formula (1) and general formula (2) can be made into the acid addition salt which is pharmacologically permitted, and such salts or the like is also included as effective ingredient compound of adenosine potentiator of this invention. As the acid which can form the aforesaid acid addition salt, inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid or the like, organic acid such as oxalic acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid or the like can be given as examples, and formation reaction of this acid addition salt can follow normal method.

(0071)

Moreover, in accordance with normal methods otherwise, the ones wherein compounds represented by general formula (1) wherein R<sup>6</sup> is hydrogen atom can be made into alkali metal salt, for example sodium salt, potassium salt and the like, alkaline earth metal salt, for example calcium salt, magnesium salt and the like, and other salt such as cuprate or the like,

are also included as effective ingredient compound of adenosine potentiator of this invention.

**(0072)**

Moreover, among compound represented by general formula (1), some of the compounds wherein R<sup>1</sup> is lower alkenyl group, and compounds wherein A is alkenylene group can take cis, trans isomer structure, the adenosine potentiator of this invention can include any such isomers as an active ingredient.

**(0073)**

Moreover, for some of the compounds represented by general formula (1), the optical isomer with carbon atom as asymmetric center is present, and adenosine potentiator of this invention can contain as an active ingredient any such optically active substance and racemate.

**(0074)**

Adenosine potentiator of this invention has at least one member selected from the compound which represented by general formula (1) and the compound which represented by general formula (2) as effective ingredient. This is made into a general drug preparation composition using suitable non-toxic carrier, and used.

**(0075)**

As the aforesaid carrier used for drug preparation of this invention, diluent or excipient corresponding to conditions of use of preparation such as usually used filler, expander, binding agent, humectant, disintegrating agent, surface active agent, lubricant which usually is used or excipient can be given as example and these are suitably selected corresponding to administration unit form of preparation to be obtained and used.

**(0076)**

As administration unit form of the aforesaid drug preparation, various forms can be selected corresponding to therapy objective, and, as representative examples thereof, tablet, pill, powder, liquid agent, suspension, emulsion, granule, encapsulated formulation, suppository, injection (liquid agent, suspension or the like), ointment and the like may be proposed.

**(0077)**

When forming into tablet, the aforesaid preparation carrier is for example excipient such as lactose, refined sugar, sodium chloride, glucose, urea, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, silica, potassium phosphate and the like, binding agent such as water, ethanol, propanol, single syrup, glucose liquid, starch liquid, gelatin solution, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone and the like, disintegrating agent such as carboxymethylcellulose sodium, carboxymethylcellulose calcium, low degree of substitution hydroxypropylcellulose, dry starch, sodium alginate, agar powder, laminaran powder, sodium bicarbonate, calcium carbonate and the like, surfactant such as polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, sodium lauryl sulfate, stearic acid monoglyceride and the like, inhibitor of disintegration such as refined sugar, stearin, cacao butter, hydrogenated oil or the like, adsorption enhancer such as quaternary ammonium salt group, sodium lauryl sulfate and the like, moisture retaining agent such as glycerol, starch and the like, adsorbent such as starch, lactose, kaolin, bentonite, colloidal silica or the like, lubricant such as purified talc, stearate, boric acid powder, polyethyleneglycol and the like can be used. Further the tablet can be made into the tablet coated with ordinary agent coating in accordance with requirements, for example sugar coated tablet, gelatin encapsulation tablet, enteric coated tablet, film coating tablet or double tablet, multilayer tablet.

**(0078)**

When formed into the form of a pill, excipient such as for example carrier such as glucose, lactose, starch, cacao butter, hardened vegetable oil, kaolin, talc and the like, binding agent such as powdered gum arabic, tragacanth powder, gelatin, ethanol and the like, disintegrating agent such as laminaran, agar and the like can be used as preparation carrier.

**(0079)**

When formed into a form of suppository, as preparation carrier, for example polyethyleneglycol, cacao butter, higher alcohol, esters of higher alcohol, gelatin, semi-synthetic glyceride and the like can be used.

**(0080)**

Encapsulated formulation is usually prepared according to normal method, by mixing

effective ingredient compound of this invention with the various preparation carrier exemplified above and packing into hard gelatin capsule, soft capsule and the like.

**(0081)**

When prepared as injection agent such as liquid agent, emulsion, suspension and so on, such materials are sterilized and preferably made isotonic with blood, and when formed into such forms, as a diluent, for example, water, ethanol, macrogol, propylene glycol, ethoxylation isostearyl alcohol, polyoxyisostearyl alcohol, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester species as can be used. Moreover, in this case, sufficient sodium chloride, dextrose or glycerol to form an isotonic solution may be contained in agent of this invention, and moreover ordinary solubilizer, buffer agent, analgesic or the like may be added.

**(0082)**

Furthermore, in agent of this invention, colorant, preservative, odorant, flavor agent, sweetener and so on and other pharmaceutical can be contained in accordance with requirements.

**(0083)**

When formed into a form of ointment such as paste, cream, gel and the like, for example white petrolatum, paraffin, glycerol, cellulose derivative, polyethyleneglycol, silicone, bentonite and the like can be used as diluent.

**(0084)**

The amount of effective ingredient compound represented by general formula (1) and general formula (2) to be contained in the agent of this invention is suitably selected from a wide range without restriction in particular, but usually one containing an amount of about 1-70 wt.% approximately in the drug preparation is satisfactory.

**(0085)**

Administration method of the aforesaid drug preparation is not limited in particular, and it is determined corresponding to various formulations, age of patient, the distinction of sex, other conditions, degree of disease or the like. For example, tablet, pill, liquid agent, suspension,

emulsion, granule and encapsulated formulation are administered orally, and injection is used alone or mixed with ordinary adjuvant fluid such as dextrose, amino acid or the like, and administered intravenously, and further it is administered alone intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously or intraperitoneally in accordance with requirements, and, the suppository is administered rectally.

(0086)

The dose of the aforesaid drug preparation is suitably selected by using the method of use thereof, age of patient, the distinction of sex, other conditions, degree of disease or the like, but usually the amount of the compounds of this invention which are effective ingredient of about 0.5-20 mg per 1 kg bodyweight per day is satisfactory, and said preparation can be administered by being divided and given 1-4 times per day.

(0087)

#### Examples

Hereinafter, in order to describe this invention further in detail, Preparation Examples of adenosine potentiator of this invention is given and thereafter, Pharmacological Test Examples are shown.

(0088)

#### Preparation Example 1

##### Preparation of encapsulated formulation.

Using 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as effective ingredient compound, hard gelatin capsules (1000 capsules) containing 250 mg per 1 capsule was prepared by the following formulation.

(0089)

Effective ingredient compound	250 g
Crystalline cellulose (Pharmacopeia of Japan product)	30 g
Corn starch (Pharmacopeia of Japan product)	17 g
Talc (Pharmacopeia of Japan product)	2 g
Magnesium stearate (Pharmacopeia of Japan product)	1 g



mM,  $\text{NaHCO}_3$  25 mM, glucose 11 mM) under pressure of 1 g, and it was aerated continuously with  $\text{O}_2$  /  $\text{CO}_2$  (95 % / 5 %) mixed gas.

(0093)

While applying electric stimulation of 25 V to this ileum with cycle of 0.1 Hz, adenosine was cumulatively added from  $10^{-8}$  M to the organ bath and the adenosine concentration to inhibit 100 % of the spasmodic contraction by the electric stimulation was determined (control group).

(0094)

Moreover, spasmodic contraction was measured using an isotonic transducer (TD-111T made by Nihon Kohden) and it was recorded with recorder (NIHON DENSI KAGAKU, U-228).

(0095)

On the other hand, at 30 minutes before the addition of adenosine,  $10^{-6}$  M (group 1 of this invention) or  $3 \times 10^{-6}$  M (group 2 of this invention) of 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine was added to the organ bath, and the adenosine concentration to inhibit 100 % of the spasmodic contraction by the electric stimulation was determined in the same way as described above.

(0096)

As a result, the adenosine concentration to inhibit 100 % of the contraction was  $10^{-6}$  M in group 1 of this invention, and  $3 \times 10^{-7}$  M in the group 2 of this invention, and compared to the control groups, it fell by 1/3 and 1/10 respectively. Therefore, it became clear that the effective ingredient compound of this invention showed excellent adenosine potentiation action.

(0097)

#### Pharmacological Test Example 2

Hartley series male guinea pigs (10 weeks old, 400-450 g) were slaughtered by cervical spine dislocation, heart was isolated, and atrium was separated. After confirming the spontaneous contraction of atrium, this was suspended in organ bath containing 10 ml Krebs • Henseleit

liquid (NaCl 118 mM, KCl 4.7 mM, CaCl<sub>2</sub> 2.5mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mM, MgSO<sub>4</sub> 1.2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, glucose 11 mM) under pressure of 1 g, and it was aerated continuously with O<sub>2</sub> / CO<sub>2</sub> (95 % / 5 %) mixed gas.

**(0098)**

Adenosine was cumulatively added from  $3 \times 10^{-7}$  M to the organ bath, and the adenosine concentration at which spontaneous contraction of atrium began to be inhibited was determined (control group).

**(0099)**

Moreover, the spontaneous contraction of atrium was measured using isotonic transducer (TD-111T made by Nihon Kohden), it was amplified with biogenic amplifier (Nihon Kohden, TB-611T), and thereafter it was recorded with a recorder (NIHON DENSIKAGAKU, U-228).

**(0100)**

On the other hand, at 10 minutes before the addition of adenosine,  $3 \times 10^{-6}$  M (group 1 of this invention) or  $10^{-5}$  M (group 2 of this invention) of 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine was added to organ bath, and the adenosine concentration at which spontaneous contraction of atrium began to be inhibited was determined in the same way as described above.

**(0101)**

As a result, the adenosine concentration at which 100 % inhibition of the contraction began was  $3 \times 10^{-7}$  M in the group 1 of this invention,  $10^{-7}$  M in the group 2 of this invention, a fall of 1/10 and 1/30 respectively compared with the control group. Therefore, it became clear that the effective ingredient compound of this invention showed excellent adenosine potentiation action.

**(0102)**

#### **Pharmacological Test Example 3**

Hartley series male guinea pigs (10 weeks old, 350-400 g) were slaughtered by cervical spine

dislocation, ileum was isolated and the contents and unnecessary tissues were eliminated, then longitudinal muscle was peeled. The peeled longitudinal muscle was attached to a cannula fixed with an electrode, and it was aerated with O<sub>2</sub> / CO<sub>2</sub> (95 % / 5 %) mixed gas, and it was suspended in the Magnus tube filled with Krebs / Henseleit liquid (NaCl 118.3 mM, KCl 4.7 mM, CaCl<sub>2</sub> 2.5mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mM, MgSO<sub>4</sub> 1.2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25.0 mM, glucose 11.1 mM) at 37 °C, in such a way that the longitudinal muscle did not directly touch the electrode.

**(0103)**

To the aforesaid longitudinal muscle, square pulse electric stimulation of duration 0.5 msec. was applied with cycle 0.1 Hz using stimulator (made by Dia Medical System Co., type DPS-06) and when the nerve stimulated contraction had stabilised, adenosine was cumulatively added from 0.1 µM to the Krebs • Henseleit liquid, and IC<sub>50</sub> of nerve stimulation contraction inhibitory action was determined.

**(0104)**

The aforesaid IC<sub>50</sub> value was calculated from the adenosine concentration and inhibition ratio of two points before and after the inhibition ratio of 50 %. Moreover, the nerve stimulated contraction was measured using FD pickup (made by Nihon Kohden Co., type TB-611T) and amplifier (type AP-601G made of by Nihon Kohden Co.) .

**(0105)**

On the other hand, at five minutes before the addition of adenosine, as test compound, compounds shown in the said each table was added as dimethylsulfoxide solution with concentration of 1 µM and IC<sub>50</sub> of nerve stimulated contraction inhibitory action of adenosine was determined in the same way as above. Moreover, the ratio of IC<sub>50</sub> of test compound non addition with respect to this value was calculated, and potentiation degree was calculated.

**(0106)**

The results are shown in following Table 7.

**(0107)**

**Table 19**

Test compound (Example no.)	Potentiation degree
1	4.8
16	7.6
19	6.9
53	8.4
55	5.1
75	6.0
100	2.7
111	2.7
135	2.6
136	7.1

**(0108)**

From the aforesaid table, effective ingredient compound of this invention clearly showed excellent adenosine potentiation action.

**Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)**

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications may be found at the web site address <[http://www.risingsun.co.uk/Terms\\_of\\_business.html](http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html)>